Münster 1937 No 14

Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Über die Beeinflussung der Strophantinwirkung durch Insulin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Alfred Blumberg

aus Dortmund

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Dekan
Professor Dr. K. W. Jötten

1936

Berichterstatter
Privatdozent Dr. med.
et phil. W. Haarmann

Meinen lieben Eltern!

Wie erst jüngst von Edens[1]) besonders betont worden ist, ist für die praktische Behandlung mit Digitalisstoffen die Reaktion des Einzelfalles von besonderer Bedeutung. Nach den klinischen Erfahrungen sind die Bedingungen für das Zustandekommen einer Digitaliswirkung im Einzelfalle ganz verschieden. Edens[1]) weist besonders darauf hin, daß den klinischen Beobachtungen eine ausreichende experimentelle theoretische Grundlage noch fehlt. In dieser Richtung bewegen sich Untersuchungen aus dem hiesigen Pharmakologischen Institut, deren Gegenstand die Abhängigkeit der Digitaliswirkung von den Stoffwechselbedingungen des Herzens ist. (Vergleiche Freund[2])). Die Untersuchungsmethoden waren: 1. Das überlebende Herz. 2. Der Intermediärstoffwechsel vor allem der Kohlehydrate am überlebenden Gewebsbrei (Muskel, Herz). 3. Die Bestimmung der Digitalisgiftigkeit am intakten Tier. (Katzenversuche nach Hatcher). Mit allen drei Versuchsanordnungen haben sich eine Reihe von Einwirkungen ergeben, die sich vorwiegend am Stoffwechsel äußern, von denen die Stärke der Digitaliswirkung abhängig ist. Für die folgenden Versuche kommen in erster Linie die Einflüsse in Betracht, die von der inneren Sekretion ausgehen und zwar von Schilddrüse und Pankreas. Am überlebenden Herzen sind diese Fragen von König[3]), Stoye[4]), Schulte[5]) und Freund[6]) bearbeitet worden. Von den genannten Untersuchern zeigte König[3]), daß Stoffwechselveränderungen jeder Art die Reaktion des überlebenden Herzens gegenüber Herzmitteln und Herzgiften verändern. Er fand durch Versuche, daß die Wirkung der Digitaliskörper unter Sauerstoffabschluß viel stärker beeinträchtigt bzw. ganz aufgehoben sei, dagegen die Wirkung des Adrenalins und Coffeins keine

[1]) Edens: Klin. Wo. 1935, Nr. 23.
[2]) Freund: Verhandlungen der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1932.
[3]) König: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 127, S. 349.
[4]) Stoye: ebenda 1930, Bd. 156, S. 196—198.
[5]) Schulte: Inaugural-Dissertation, Münster 1931.
[6]) Freund: Verhandlg. d. Deutschen Gesellschaft f. inn. Med. 1932.

starke Abhängigkeit davon zeige. Stoye[4]) bewies mit seinen Versuchen, daß die Abänderung der Digipuratwirkung bei akuter Insulindarreichung im wesentlichen als eine Abschwächung der toxischen Wirkung und Verlängerung, zum Teil auch als eine Steigerung der therapeutischen Wirkung anzusehen sei. Auch der veränderte Einfluß der Schilddrüse in Form von experimentellem Hypo- und Hyperthyreodismus vermag einen maßgebenden Einfluß auf die Digitaliswirkung auszuüben. Die Versuche von König[7]) und Stoye[4]) ergaben, daß Coffein und Adrenalin die Tätigkeit der überlebenden Herzen thyreopriver Tiere wenig oder garnicht verbesserten, die Digitaliskörper dagegen nicht nur keine Verringerung, sondern eine erhebliche Steigerung ihrer therapeutischen Wirksamkeit zeigten. Die Insulinvorbehandlung war nach Stoye in einer Herabsetzung der Toxizität und z. T. in einer Verbesserung und Verlängerung der therapeutischen Wirkung d. h. also eine Vergrößerung der therapeutischen Breite zu sehen. Bei der Vorbehandlung mit Thyroxin war die therapeutische Wirkung stark verringert, die toxische Wirkung stark gesteigert. Der thyreoprive Zustand dagegen ließ eine erhebliche Steigerung der therapeutischen Wirkung und eine herabgesetzte toxische Wirkung erkennen. Insulinbehandlung ist dem thyreopriven Zustand gleich. Die Untersuchungen am Stoffwechsel des Gewebsbreies haben entsprechende Ergebnisse gezeigt. Nach Haarmann[8]), Többen[9]) und Leppelmann[10]) läßt sich sowohl die therapeutische wie die toxische Digitaliswirkung am Kohlehydratstoffwechsel des überlebenden Herzens durch Steigerung bzw. Hemmung bestimmter Stoffwechselvorgänge kenntzeichnen.

(Tabelle 1).

Freund[11]) schreibt dazu: „Der therapeutische Effekt besteht somit in einer verbesserten Verwertung der Glukose, von der jedoch relativ nur ein kleiner Teil als Milchsäure erscheint — und ebenso auch des Glykogens, von dem ein größerer Teil als Milchsäure + reduzierendes Kohlehydrat wiedergefunden wird, als in der Norm.

---

[7]) König: wie 3.
[8]) Haarmann: unveröffentlicht.
[9]) Többen: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
[10]) Leppelmann: ebenda 1933.
[11]) Freund: Verhandlg. d. Deutsch. Pharmakol. Gesellschaft, Wiesbaden 1932.

Tabelle 1.

Wirkung der Digitalisstoffe auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel.

	Normal	Therapeutische Konzentration	Toxische Konzentration
a) Nachgebildete Milchsäure ohne Zusatz in mg %	162	208	184
b) Milchsäurenachbildung aus Glukose in mg %	425	504	330
c) Milchsäurenachbildung aus Glykogen in mg %	186	238	169
d) Anaerob verschwundene Milchsäure (bei Monobromacetatzusatz) in mg %	9,8	21,2	4,5
e) Glukoseverwertung	etwa $\frac{2}{3}$ davon $\frac{1}{2}$ in Milchsäure	mehr als im Normalversuch davon $\frac{1}{3}$ Milchsäure	etwa $\frac{1}{5}$ (quantitativ in Milchsäure)
f) Glykogenabbau	etwa zur Hälfte zu Milchsäure + Zucker	etwa $\frac{2}{3}$ zu Milchsäure + Zucker	weniger als zur Hälfte zu Milchsäure + Zucker

Im ganzen ist die Milchsäurebildung gegen die Norm gesteigert, gibt aber nach dem Gesagten kein absolutes Maß für die Kohlehydratverwertung. Besonders bedeutsam ist die Vergrößerung der anaeroben Milchsäureabnahme. Die toxische Wirkung ist in jeder Beziehung entgegengesetzt."

Da die Thyroxinwirkung in der gleichen Richtung den Herzstoffwechsel beeinflußt wie die toxische Digitaliswirkung und anscheinend die Insulinwirkung dieselbe Richtung hat wie die therapeutische Digitaliswirkung, so wird dadurch verständlich, daß der Hyperthyreodismus ungünstige Bedingungen für den therapeutischen Effekt schafft und die Toxizität erhöht und daß umgekehrt die Insulinvorbehandlung und die Schilddrüsenexstirpation der toxischen Digitaliswirkung entgegenarbeitet und die therapeutische Wirkung unterstützt.

Es war nun erforderlich, die am überlebenden Herzen und am Stoffwechsel der überlebenden Organe gewonnenen Erfahrungen auf ihre Gültigkeit am intakten Tier zu prüfen. Hierzu steht die internationale Auswertungsmethode an der Katze nach Hatcher zur Verfügung. Mit dieser Methode läßt sich allerdings nur die toxische Wirkung zahlenmäßig erfassen, nicht aber die therapeutische Wirkung. Eine Steigerung der Toxizität durch Thyroxinvorbehandlung kommt darin zum Ausdruck, daß bei intravenösem Dauereinlauf der Herzstillstand bereits nach kleineren Dosen eintritt als am Normaltier. Umgekehrt müßte sich die Insulinzufuhr auswirken. Mit dieser Methode hat Brackmann[12]) die Veränderung in der Empfindlichkeit gegenüber Digipurat untersucht und ist dabei zu folgenden Resultaten gekommen:

1. Nach Vorbehandlung mit Thyroxin ist die zum Herzstillstand notwendige Digipuratmenge bei intravenöser Infusion nach Hatcher gegen die Norm herabgesetzt.
2. Die Insulinwirkung auf die Empfindlichkeit gegenüber der Digipuratlösung ist weitgehend von der Dosierung abhängig. Während große Gaben die Empfindlichkeit steigern, setzen niedrige Insulinzusätze zur Durchströmungsflüssigkeit die Toxizität der Digipuratlösung herab.
3. Es gelingt, die durch Thyroxin gesteigerte Empfindlichkeit des Herzens durch Insulinzusatz wieder der Norm anzunähern.

Vom praktischen Standpunkte aus ist besonders die Feststellung Brackmanns wichtig, daß die durch Hyperthyreodismus verursachte gesteigerte Empfindlichkeit gegen die toxische Wirkung durch Insulin zur Norm zurückgebracht werden kann. Wie aus anderen Versuchen hervorgegangen ist, verhalten sich die einzelnen zur Digitalisgruppe gerechneten Stoffe nicht gleich, und es ist daher erforderlich, für jeden einzelnen Stoff zu untersuchen, wie er sich dem Insulin gegenüber verhält. Kolkmann[13]) konnte zeigen, daß das Scillaren sich dem Insulin gegenüber ebenso verhält wie das Digipurat. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, das Verhalten der Strophantinwirkung bei gleichzeitiger Insulindarreichung zu untersuchen.

Dafür war es zunächst erforderlich, mit der angewandten Methode Normalzahlen zu gewinnen. Da sich die Versuche über längere Zeit hinstreckten, ergab sich dabei eine Schwierigkeit.

---

[12]) Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
[13]) Kolkmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Während in früheren Versuchen mit Strophantin bei gleicher Versuchsanordnung B o d e ew e s [14]) eine verhältnismäßig geringe Streuung um einen Normalwert von 0,148 mg pro kg Katze (Max. 0,16, Min. 0,14), hatte mit anderer Versuchsanordnung (wechselnde Konzentration bei annähernd gleichgehaltener Gesamtmenge) L e n d l e [15]) eine sehr viel größere Streuung von etwa 40% um einen Durchschnittswert von 0,102 mg pro kg an normalen Katzen gefunden. Die eigenen Versuche verwandten immer die gleiche Konzenzentration und die gleiche Einlaufsgeschwindigkeit — Bedingungen, bei denen nach den Erfahrungen am hiesigen Institut die Resultate einheitlicher sind. Trotz der völligen Gleichheit mit der von Bodeewes angewandten Methode waren in unseren Versuchen die Resultate weniger gleichmäßig und zeigten eine erhebliche Streuung. Die Versuche erstreckten sich von November 1934 bis zum Juli 1935. Da sie z. T. durch die Ferien unterbrochen waren, ergaben sich drei Gruppen zusammengehörender Normalversuche. Es zeigt sich, daß in jeder dieser Gruppen bei verhältnismäßig geringer Streuung sich sehr verschiedene Mittelwerte für die Toxizität ergeben. Die Angaben der Tabelle beziehen sich auf ccm einer Lösung von 1 mg % Strophantin (Boehringer).

Normalversuche.

Tabelle 2a. 1. G r u p p e : Nov.—Dez. 1934.

Nr.	Gewicht in kg	Geschlecht	Gebrauchte Infusion in ccm pro kg Körpergewicht
1	2,780	w.	18
2	3,000	m.	18
3	2,530	m.	13
4	2,050	w.	18
5	2,320	w.	16

Der Durchschnittswert beträgt 16,6 pro kg Katze (Max. 18, Min. 13)

[14]) Bodeewes: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[15]) Lendle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 169, S. 392, 1933.

Tabelle 2b. 2. Gruppe: Jan.—März 1935.

Nr.	Gewicht in kg	Geschlecht	Gebrauchte Infusion in ccm pro kg Körpergewicht
1	3,500	w.	11
2	2,895	m.	11
3	2,080	w.	12
4	2,845	m.	11
5	4,100	m.	10
6	2,290	w.	14
7	2,950	w.	13
8	2,710	m.	12
9	2,970	m.	11
10	2,955	m.	11

Der Durchschnittswert beträgt 11,6 pro kg Katze (Max. 14, Min. 10)

Tabelle 2c. 3. Gruppe: Mai—Juli 1935.

Nr.	Gewicht in kg	Geschlecht	Gebrauchte Infusion in ccm pro kg Körpergewicht
1	2,500	w.	14
2	2,630	w.	11
3	2,530	m.	15
4	2,570	w.	13
5	2,000	w.	18
6	2,470	m.	15

Der Durchschnittswert beträgt 14,3 pro kg Katze (Max. 18, Min. 11)

Jahreszeitliche Schwankungen in der Empfindlichkeit der Versuchstiere sind bei den Digitalisauswertungen an Fröschen längst bekannt und bedürfen besonderer Berücksichtigung [16]). Ueber wechselnde Empfindlichkeit der Katze [17]) ist eine Abhängigkeit vom Vagustonus festgestellt worden, der möglicherweise sich wohl auch bei den jahreszeitlichen Abänderungen der inneren Sekretion verändern könnte. Daß der Zustand der Gravidität die Empfindlichkeit gegen Digitaliskörper verändert, wird

von Sluyters[18]) angegeben und Macht[19]) berichtet über eine Abhängigkeit der Empfindlichkeit vom Barometerstand. Da in unseren Versuchen sowohl das verwandte Strophantin wie der Gang der Untersuchung stets gleich war, müssen die Ergebnisse der Normalversuche doch wohl als Beweis für eine jahreszeitliche Abhängigkeit der Strophantinempfindlichkeit unseres Tiermaterials gelten.

Die an sich interessante Feststellung bedeutet eine Erschwerung für die Beurteilung der folgenden Versuche, bei denen die Einwirkung verschiedener Insulinkonzentrationen, die der Strophantinlösung zugesetzt wurden, geprüft werden soll. Die Strophantinlösung war immer 1 mg (= 2 Ampullen) in 100 ccm Ringerlösung. Dieser Menge wurde jeweils wechselnde in klinischen Einheiten ausgedrückte Insulinmengen zugesetzt (Insulin Degewop). Es liegt auf der Hand, daß immer nur für die entsprechende Versuchsperiode Vergleiche durchgeführt werden können.

(Tabelle 3).

Mit Ausnahme von 2 Versuchen mit 5 klinischen Einheiten, die eigenartiger Weise eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Tiere zeigen, ist im Ganzen im Durchschnitt durch den Zusatz größerer Insulinmengen die Empfindlichkeit gesteigert, wenn auch die Streuung eine größere ist als in den Normalversuchen. Wenn für die Versuchsperiode der durchschnittliche Normalwert 16,6 ccm pro kg Katze betrug, so setzten die Insulinzusätze den Durchschnittswert auf 14,4 herab, wobei die Versuche mit 5 Insulineinheiten außer Betracht bleiben. Dieser Befund zeigt, daß ebenso wie beim Digipurat auch beim Strophantin größere Insulinmengen die Toxizität erhöhen.

Tabelle 3.

Versuche mit 10, 5 und 2 Einheiten Insulin.
Aus der ersten Versuchsperiode mit dem durchschnittlichen Normalwert von 16,6 pro kg Katze. (Vgl. Tabelle 2a).

---

[18]) zit. nach Lendle: Handb. d. exp. Pharmakol. 1935, S. 38,
[17]) zit. nach Lendle: ebenda S. 48
[18]) zit. nach Lendle: ebenda S. 49
[19]) zit. nach Lendle: ebenda S. 49

Nr.	Gewicht in kg	Geschlecht	Gebrauchte Infusion in ccm pro kg Körpergewicht	Gebrauchtes Insulin in klinischen Einheiten
1	2,360	w.	15	10
2	2,460	w.	15	10
3	2,690	w.	14	10

Der Durchschnittswert beträgt 14,7 pro Kilo Katze

4	1,890	w.	14	5
5	2,230	w.	18	5
6	2,280	w.	18	5

Der Durchschnittswert beträgt 16,7 pro Kilo Katze

7	2,040	w.	16	2
8	3,650	m.	13	2
9	2,860	w.	15	2
10	3,100	w.	14	2
11	3,080	w.	14	2
12	1,600	w.	14	2
13	3,300	w.	11	2
14	2,265	m.	17	2

Der Durchschnittswert beträgt 14,2 pro Kilo Katze

Tabelle 4.

Versuche mit 1 Einheit Insulin.

Aus der zweiten Versuchsperiode mit den durchschnittlichen Normalwert von 11,6 pro Kilo Katze. (Vgl. Tabelle 2b).

Nr.	Gewicht in kg	Geschlecht	Gebrauchte Infusion in ccm pro kg Körpergewicht
1	2,600	m.	13
2	2,230	m.	13
3	1,900	m.	16
4	2,750	m.	10
5	2,300	m.	16
6	3,660	m.	12
7	2,560	m.	16
8	3,030	m.	13

Der Durchschnittswert beträgt 13,6 pro Kilo Katze (Max. 16, Min. 10)

Der Durchschnittswert dieser Versuchsreihe liegt mit 13,6 pro Kilo Katze höher als der Normalwert dieser Versuchsperiode, der 11,6 im Durchschnitt betrug. Auch hier ist die Streuung eine sehr große. Aber nur ein einziges Versuchstier liegt mit dem Werte 10 unter dem Durchschnittswert der Normalversuche. Alle anderen Versuche ergeben höhere Werte. Wenn auch die Ausschläge viel geringer sind als bei den Digipuratversuchen von Brackmann[20]), so ist doch die Wirkungsrichtung die gleiche. Der Zusatz von einer Einheit Insulin setzt die Strophantinempfindlichkeit herab.

Tabelle 5.

Versuche mit ½, ¼ und ⅛ Einheiten Insulin.

Aus der dritten Versuchsperiode mit dem durchschnittlichen Normalwert von 14,3 pro kg Katze (Vgl. Tabelle 2c).

Nr.	Gewicht in kg	Geschlecht	Gebrauchte Infusion in ccm pro kg Körpergewicht	Gebrauchtes Insulin in klinischen Einheiten
1	2,970	m.	12	½
2	1,980	w.	14	½
3	2,750	w.	13	½
4	2,500	m.	19	½
Der Durchschnittswert beträgt 14,5 pro Kilo Katze				
5	3,700	m.	14	¼
6	1,950	w.	19	¼
7	2,450	w.	15	¼
8	2,150	m.	14	¼
Der Durchschnittswert beträgt 15,5 pro Kilo Katze				
9	2,365	m.	14	⅛
10	2,170	w.	14	⅛
11	3,340	m.	11	⅛
12	2,070	w.	13	⅛
13	3,200	m.	15	⅛
14	1,620	m.	18	⅛
15	2,080	w.	13	⅛
Der Durchschnittswert beträgt 14,0 pro Kilo Katze				

[20]) Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

In dieser Versuchsreihe geben die Durchschnittswerte ein falsches Bild, weil die Streuung sehr hochgradig ist. Wenn wir die Durchschnittswerte miteinander vergleichen, so zeigt sich kaum eine Abweichung von den Normalversuchen der dritten Versuchsperiode. Ein Blick auf die Tabelle zeigt aber, daß ½ und ¼ Insulineinheiten an einigen Tieren eine sehr erhebliche Herabsetzung der Toxizität hervorgerufen haben. Das entspricht den Erfahrungen Brackmanns bei Digipurat insofern, als auch er bei seinen Insulinversuchen eine große Streuung fand und zwar gerade bei dem Uebergang zu den Insulindosen, die die Toxizität herabsetzen. Offenbar ist die Stärke der Insulinwirkung starken individuellen Schwankungen ausgesetzt. Der Zusatz von ⅛ Insulineinheiten ist für die Strophantinempfindlichkeit völlig wirkungslos, während bei Digipurat noch deutliche Wirkungen erzielbar waren.

Zusammenfassung.

Die Empfindlichkeit von Katzen gegenüber Strophantin wird durch große Dosen von Insulin erhöht und durch mittlere Dosen herabgesetzt. Kleine Insulinmengen, welche die Digipuratempfindlichkeit noch verringern, sind bei Strophantin völlig wirkungslos. Im ganzen sind die Ausschläge in den Strophantinversuchen mit Insulin wesentlich weniger augenfällig wie beim Digipurat; wohl in erster Linie, weil die Streuung in den Normalversuchen mit Strophantin an sich schon sehr viel größer ist als beim Digipurat. Diese starke Streuung hängt wohl z. T. mit jahreszeitlichen Veränderungen der Empfindlichkeit gegen Strophantin zusammen, die in den Normalversuchen zahlenmäßig belegt werden.

Lebenslauf.

Am 17. August 1909 wurde ich geboren in Dortmund als Sohn des Apothekers Eduard Blumberg und dessen Ehefrau Paula geborene Lauf. Nach vierjährigem Volksschulbesuche kam ich auf das damalige staatliche Gymnasium — jetzt staatliches Schlageter Gymnasium — zu Dortmund und erhielt Ostern 1930 das Zeugnis der Reife. Darauf studierte ich an den Universitäten Königsberg Pr. und Münster, wo ich Ende des Sommer-Semesters 1932 mein Physikum und im Dezember 1935 mein medizinisches Staatsexamen bestand.

Alfred Blumberg.